

Российский регистр острой тромбоземболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре

Эрлих А. Д.^{1,2}, Атаканова А. Н.¹, Неешпапа А. Г.³, Черепанова Н. А.^{4,5}, Муллоа И. С.^{4,5}, Барбараш О. Л.³, Бернс С. А.³, Шмидт Е. А.³, Дупляков Д. В.^{4,5}

Цель. Оценить особенности диагностики, лечения и исходов тромбоземболии лёгочной артерии (ТЭЛА) у пациентов российских стационаров.

Материал и методы. По инициативе рабочей группы врачей были разработаны основные принципы наблюдательного проспективного исследования — регистра СИРЕНА. В регистр включались все последовательно госпитализированные пациенты, у которых любым доступным способом выявлены признаки, позволяющие диагностировать наличие ТЭЛА. Длительность включения — 12 мес.; оценен госпитальный период ведения пациентов. Информацию о включённых пациентах предоставили 20 стационаров из 15 российских городов.

Результаты. За период с 15 апреля 2018г по 15 апреля 2019г в регистр было включено 609 пациентов (женщины — 50,7%, средний возраст — 63,0±14,5 лет, минимум-максимум — 19-94 года). Среди известных факторов, предрасполагающих к развитию ТЭЛА, наиболее часто встречались варикозная болезнь вен нижних конечностей (31,4%), известная сердечная недостаточность (23,3%), тромбоз глубоких вен в прошлом (19,4%), известный рак (17,1%). Медиана времени от начала симптомов до подозрения/подтверждения ТЭЛА составила 4 дня (1-3 квартили — 1-8 дней). Одышка, синкопальное/пресинкопальное состояние, боль/дискомфорт в груди, кашель, симптомы, связанные с болью в ноге, или асимметрия нижних конечностей и кровохарканье отмечались в 88,7%, 30,0%, 29,8%, 17,3%, 9,4% и 8,5%, соответственно. Эхокардиография была выполнена у 89,5%, а ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей — у 85,9% пациентов. Признаки венозного тромбоза обнаружены у 57,8% пациентов. Компьютерная томография лёгочной артерии для подтверждения ТЭЛА проведена 89,2% пациентов, сканирование лёгких и ангиография лёгочной артерии — по 0,8%. Итого, визуализирующие технологии были использованы у 90,6% пациентов, а признаки, подтверждающие ТЭЛА, были обнаружены у 92,7%. Тромболитическая терапия была проведена у 25,0%. Антикоагулянты получили 92,0% пациентов. При этом нефракционированный гепарин (НФГ) в 26,3% случаев вводился подкожно, у трети пациентов препарат вводился в дозах, не корригированных по массе тела. У 42,7% пациентов при введении НФГ не было достигнуто целевое активированное частичное тромбопластиновое время. На фоне лечения варфарином целевое международное нормализованное отношение было достигнуто лишь у 48,4% пациентов. Процедуры установки кава-фильтра и тромбэктомия были выполнены каждая у 1,3%. За время госпитализации (медиана 11 дней) умерло 9,9%.

Заключение. Симптоматика и основные факторы риска ТЭЛА у российских пациентов принципиально не отличалась от известных ранее. При хорошей приверженности к современным рекомендациям в плане диагностики ТЭЛА, медикаментозная терапия только в половине случаев соответствовала их требованиям. Имело место избыточное применение тромболитической терапии, а также применение неэффективных способов введения и контроля за терапией антикоагулянтами.

Ключевые слова: тромбоземболия лёгочной артерии, регистр, СИРЕНА, тромбоз глубоких вен, антикоагулянты, тромболитизис, исходы.

Отношения и деятельность: нет.

Участники Регистра: Биробиджан. Жукова Н. Ю., Казань. Маянская С. Д., Гильманов А. А., Ахундов Р. Н., Сафина Э. И., Руднева Т. В., Салахутдинова Л. М., Ризатдинова Ф. Н., Кемерово. Барбараш О. Л., Херасков В. Ю., Шмидт Е. А., Клименкова А. В., Неешпапа А. Г., Майкоп. Хатхоу М. Г., Москва. Мерай И. А., Бабаева Л. А., Тетерина М. А., Романенко К. В., Арютина О. В., Бернс С. А., Эрлих А. Д., Игнатенко О. В., Каллагов Д. З., Кузуб А. А., Клименко А. С., Стрель-

никова Ю. С., Веселов Г. А., Пичугина Т. Д., Куренков Д. А., Кулаков В. Ф., Пиксина Г. Ф., Андреев Д. А., Батурина О. А., Чашкина М. И., Нижний Новгород. Ботова С. Н., Починка И. Г., Юркова К. Н., Королёва Л. Ю., Ковалёва Г. В., Злобина Д. С., Пермь. Лапин О. М., Сыромятникова Л. И., Духанина Е. А., Панькова Е. В., Шкуратова Е. Н., Жуйкова Т. А., Качина И. И., Алиева Э. Х., Рязань. Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В., Самара. Дупляков Д. В., Антимонава М. А., Муллоа И. С., Черепанова Н. А., Лёксина А. А., Санкт-Петербург. Черкашин М. А., Рыков И. В., Наперов Е. В., Сочи. Зыков М. В., Бедикян А. Х., Крубберг Л. К., Селиванова Н. Б., Мартиросян Е. Ф., Тверь. Алексеев Д. В., Разыграев Р. А., Голубева М. А., Полевова И. В., Томск. Рябов В. В., Васильцева О. Я., Сыркина А. Г., Лебедева М. В., Улан-Удэ. Донирова О. С., Дониров Б. А., Бултова Н. О., Ульяновск. Мензоров М. В., Касалинская В. В.

¹ФАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ³ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁴ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ⁵ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Эрлих А. Д. — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета; зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Атаканова А. Н. — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3000-1202, Неешпапа А. Г. — врач-кардиолог, аспирант, ORCID: 0000-0002-6808-9959, Черепанова Н. А. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии; врач-кардиолог, ORCID: нет, Муллоа И. С.* — к. м. н., врач-кардиолог; старший лаборант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Барбараш О. Л. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бернс С. А. — д. м. н., профессор, в. н. с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Шмидт Е. А. — д. м. н., доцент, с. н. с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Дупляков Д. В. — д. м. н., профессор, зам. главного врача по медицинской части; директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
irinamullova@gmail.com

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОАК — оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоземболия лёгочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 19.04.2020

Рецензия получена 25.05.2020

Принята к публикации 28.05.2020



Для цитирования: Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г., Черепанова Н. А., Муллоа И. С., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В. Российский регистр острой тромбоземболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849

Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment

Erlikh A. D.^{1,2}, Atakanova A. N.¹, Neeshpapa A. G.³, Cherepanova N. A.^{4,5}, Mullova I. S.^{4,5}, Barbarash O. L.³, Berns S. A.³, Shmidt E. A.³, Duplyakov D. V.^{4,5}

Aim. To assess the features of diagnosis, treatment and outcomes of pulmonary embolism (PE) in patients of Russian hospitals.

Material and methods. The register included all hospitalized patients with PE identified by any diagnostic method. Duration of inclusion was 12 months. In-hospital period management was assessed. Information about the included patients was provided by 20 hospitals from 15 Russian cities.

Results. For the period from April 15, 2018 to April 15, 2019, 609 patients were included in the register (women — 50,7%, mean age — 63,0±14,5 years, minimum-maximum — 19-94 years). Among the known risk factors for PE, the most common were lower limb varicose veins (31,4%), heart failure (23,3%), previous deep vein thrombosis (19,4%), cancer (17,1%). The median time from symptom onset to suspicion/confirmation of PE was 4 days (1-3 quartiles — 1-8 days). Shortness of breath, syncope/presyncope, chest pain/discomfort, cough, leg pain or lower extremity asymmetry and hemoptysis were noted in 88,7%, 30,0%, 29,8%, 17,3%, 9,4% and 8,5% of patients, respectively. Echocardiography was performed in 89,5%, and Doppler ultrasound of lower limb veins — in 85,9% of patients. Signs of venous thrombosis were found in 57,8% of patients. Computed tomographic (CT) pulmonary angiography was performed in 89,2% of patients, pulmonary scintigraphy and pulmonary angiography — 0,8% each. In total, imaging technologies were used in 90,6% of patients, and signs confirming PE were found in 92,7%. Thrombolytic therapy (TLT) was performed in 25,0%; 92,0% of patients received anticoagulants. At the same time, unfractionated heparin (UFH) was injected subcutaneously in 26,3% of cases, and in one third of patients the drug was injected in doses unadjusted by body weight. In 42,7% of patients received UFH, the target activated partial thromboplastin time was not achieved. With warfarin treatment, the target international normalized ratio was achieved in only 48,4% of patients. Inferior vena cava filter placement and thrombectomy were performed in 1,3% each. During hospitalization (median — 11 days), 9,9% of patients died.

Conclusion. Symptoms and main risk factors for PE in Russian patients did not fundamentally differ from those previously known. There was good adherence to modern guidelines for the diagnosis of PE, but adherence to guidelines on drug therapy met requirements only in half of the cases. There was an excessive use of TLT, as well as the use of ineffective methods of administering and monitoring anticoagulant therapy.

Key words: pulmonary embolism, register, SIRENA, deep vein thrombosis, anticoagulants, thrombolysis, outcomes.

Relationships and Activities: none.

Register participants: **Birobidzhan.** Zhukova N. Yu., **Kazan.** Mayanskaya S. D., Gilmanov A. A., Akhundov R. N., Safina E. I., Rudneva T. V., Salakhutdinova L. M., Rizatdinova F. N., **Kemerovo.** Barbarash O. L., Kheraskov V. Yu., Shmidt E. A., Klimenkova A. V., Neeshpapa A. G., **Maikop.** Khatkhokhu M. G., **Moscow.** Merai I. A., Babaeva L. A., Teterina M. A., Romanenko K. V., Aryutina O. V., Berns S. A., Erlikh A. D., Ignatenko O. V., Callagov D. Z., Kuzub A. A., Klimenko A. S., Strelnikova Yu. S., Vesselov G. A., Pichugina T. D., Kurenkov D. A., Kulakov V. F., Piksina G. F., Andreev D. A., Baturina O. A., Chashkina M. I., **Nizhny Novgorod.** Botova S. N., Pochinka I. G., Yurkova K. N., Koroleva L. Yu., Kovaleva G. V., Zlobina D. S., **Perm.** Lapin O. M., Syromyatnikova L. I., Dukhanina E. A., Pankova E. V., Shkuratova E. N., Zhuikova T. A., Kachina I. I., Alieva E. Kh., **Ryazan.** Nikulina N. N., Terekhovskaya Yu. V., **Samara.** Duplyakov D. V., Antimonova M. A., Mullova I. S., Cherepanova N. A., Leksina A. A., **St. Petersburg.** Cherkashin M. A., Rykov I. V., Naperov E. V., **Sochi.** Zykov M. V., Bedikyan A. H., Kruberg L. K., Selivanova N. B., Martirosyan E. F., **Tver.** Alekseev D. V., Razygraev R. A., Golubeva M. A., Polevova I. V., **Tomsk.** Ryabov V. V., Vasilitseva O. Ya., Syrkina A. G., Lebedeva M. V., **Ulan-Ude.** Donirova O. S., Donirov B. A., Bulutova N. O., **Ulyanovsk.** Menzorov M. V., Kasalinskaya V. V.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; ³Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁴Samara State Medical University, Samara; ⁵V. P. Polyakova Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Atakanova A. N. ORCID: 0000-0002-3000-1202, Neeshpapa A. G. ORCID: 0000-0002-6808-9959, Cherepanova N. A. ORCID: none, Mullova I. S.* ORCID: 0000-0002-9321-6251, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Shmidt E. A. ORCID: 0000-0003-3215-2140, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
irinamullova@gmail.com

Received: 19.04.2020 **Revision Received:** 25.05.2020 **Accepted:** 28.05.2020

For citation: Erlikh A. D., Atakanova A. N., Neeshpapa A. G., Cherepanova N. A., Mullova I. S., Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3849. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3849

Венозные тромбозы, включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), являются третьей по частоте причиной смерти среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, составляя за год 100-200 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. При этом ТЭЛА является одним из наиболее угрожающих состояний как в терапевтической, так и в хирургической клинической практике. Данные о характере течения ТЭЛА, особенностях диагностики, лечения и исходах в реальной клинической практике ограничены. Наиболее крупное наблюдательное исследование у пациентов с ТЭЛА (n=2454) — регистр ICOPER — проводился >15 лет назад [3]. Относительно недавно — в 2011г — были опубликованы

результаты регистра ТЭЛА — EMPEROR (n=1880) [4]. В нём, как и в регистре ICOPER, не было данных о российских пациентах. Информация о диагностике, лечении и исходах ТЭЛА в России крайне ограничена и хаотична. Опубликованы результаты нескольких одноцентровых регистров [5, 6], которые, несомненно, интересны, но не могут в полной мере отражать ситуацию с диагностикой и лечением ТЭЛА в российских стационарах.

Всё это подтверждает несомненную актуальность в получении объективных данных о характеристике пациентов с ТЭЛА, её диагностике, лечении и исходах в российских стационарах, и диктует целесообразность проведения регистра ТЭЛА в России.

Цель настоящего исследования состояла в оценке особенностей диагностики, лечения и исходов ТЭЛА у пациентов российских стационаров по данным регистра.

Материал и методы

Организация регистра. Инициаторами проведения российского регистра ТЭЛА стали врачи из Кемерово, Самары и Москвы. Участники инициативной группы сформулировали основные цели и задачи, выработали критерии включения и невключения, создали протокол регистра, организовали сбор участников. К участию в регистре были приглашены врачи стационаров, где лечатся пациенты с ТЭЛА. Ограничения для участия в регистре отсутствовали.

Основной информационной базой регистра стала специально созданная страница социальной сети Фейсбук (<https://www.facebook.com/RussianPEregistry/>). Другими способами поиска участников стали рассылка информационных писем по электронной почте, выступления на научных медицинских мероприятиях. Регистру было дано название «СИРЕНА» (Российский Регистр пациентов с тромбоэмболией лёгочной Артерии; RusSIan REgistry of pulmoNary embolism).

Дизайн регистра. Регистр ТЭЛА СИРЕНА был наблюдательным проспективным исследованием. Длительность включения пациентов составила 12 мес. (от 15 апреля 2018г до 15 апреля 2019г). Наблюдение за включёнными пациентами до выписки из стационара/смерти в период госпитализации осуществлялось очно, а после выписки — через 3, 6 и 12 мес. — путём телефонных опросов.

Критерии включения и невключения. В регистр включались 2 категории пациентов:

А) Прижизненное включение. В регистр включались все без исключения пациенты, у которых в стационаре любым доступным способом выявлены признаки, позволяющие диагностировать наличие ТЭЛА. Это могли быть пациенты, госпитализированные с подозрением на ТЭЛА, с подозрением на другое заболевание, «маскирующее» ТЭЛА, а также пациенты, у которых симптомы и признаки ТЭЛА появились в стационаре во время госпитализации по иной причине.

Б) Посмертное (ретроспективное) включение. В эту категорию включались все умершие пациенты, у которых наличие ТЭЛА было выявлено только при проведении патологоанатомического исследования (независимо от того, была ли причиной смерти ТЭЛА либо другое заболевание).

В случае, если у умершего в стационаре пациента прижизненно не было подозрения на ТЭЛА, отсутствовали признаки, подтверждающие ТЭЛА, но ТЭЛА упоминалась в окончательном клиническом диагнозе, невыполнение патологоанатомического исследования

(т.е. отсутствие объективного подтверждения ТЭЛА) являлось основанием не включать пациента в регистр.

Для прижизненного включения в регистр требовалось получить информированное согласие пациента.

Информация о стационарах-участниках регистра.

Информацию о включённых пациентах предоставили 20 стационаров из 15 российских городов (Биробиджан, Казань, Кемерово, Майкоп, Москва, Нижний Новгород, Пермь, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Сочи, Тверь, Томск, Ульяновск, Улан-Удэ). Среди участвующих стационаров 10 имели городское, 7 — областное или республиканское подчинение, 2 были клиническими базами научных или учебных организаций, а один — частная медицинская клиника.

Сбор, подготовка и обработка полученных данных.

Для сбора полученных в ходе регистра данных с помощью специалистов www.zelenograd.ru была создана специализированная онлайн система. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий), данные представлялись в виде медианы с межквартильным размахом (Med (1-3 квартиль)). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было <5, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Расчёт относительного риска проводился при помощи онлайн-калькулятора интернет-сайта www.medstatistic.ru.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

За 12 мес. в регистр было включено 660 пациентов. В статье будут представлены данные, касающиеся пациентов, у которых ТЭЛА была диагностирована за время лечения в стационаре.

Общая характеристика группы. В эту группу было включено 609 пациентов от 19 до 94 лет (женщины — 50,7%, средний возраст — $63,0 \pm 14,5$ лет). Основные анамнестические и клинические характеристики включённых пациентов представлены в таблице 1.

Начало заболевания. Точное время начала симптомов ТЭЛА было известно у 475 (78,0%) пациентов. Среди пациентов с отсутствием точного времени

Таблица 1

Анамнестические характеристики пациентов, включённых в регистр

Показатель	Подгруппа прижизненной диагностики. N=609 (n, %)	Показатель	Подгруппа прижизненной диагностики. N=609 (n, %)
ТЭЛА в прошлом	56; 9,2%	• высокий риск	28; 26,9%
ТГВ в прошлом	118; 19,4%	• другое	66; 63,5%
из них с установленным постоянным кава-фильтром	4; 3,4%	Отдалённые метастазы у пациентов с раком	36; 34,6%
Иммобилизация за последние 12 мес.	77; 12,6%	Лечение рака в настоящее время	34; 32,7%
<i>Если "ДА", то её причина:</i>		<i>Если "ДА", то вид лечения:</i>	
• травма	17; 22,7%	• гормонотерапия	3; 8,8%
• хирургическая операция	26; 34,7%	• химиотерапия	27; 79,4%
• "неврология" (последствия инсульта, "ДЭП", деменция)	15; 20,0%	• лучевая терапия	3; 8,8%
• длительная поездка, перелёт	9; 12,0%	• хирургическое лечение	1; 2,9%
• другое	8; 10,6%	Перелом костей за последние 12 мес.	25; 4,1%
Хирургическая операция за последние 12 мес.	95; 15,6%	<i>Если "ДА", то место перелома:</i>	
<i>Если "ДА", место/причина операции:</i>		• нога ниже колена	14; 56,0%
• на органах ЖКТ	21; 22,1%	• таз/бедро	8; 32,0%
• травмы/ампутации ног	19; 20,0%	• позвоночник	1; 4,0%
• гинекологические	12; 12,6%	• рука/плечо/ключица	2; 8,0%
• сосудистые (периферические вены, артерии)	14; 14,7%	ХСН в прошлом	142; 23,3%
• урологические	10; 10,5%	• из них была госпитализация из-за ХСН в последние 12 мес.	38; 26,8%
• на органах ЦНС	7; 7,4%	Фибрилляция предсердий в прошлом	116; 19,0%
• на сердце	5; 5,3%	Инфаркт миокарда в последние 12 мес.	18; 3,0%
• другие	7; 7,4%	Коронарное вмешательство в прошлом	34; 5,6%
Порок сердца в прошлом, из них:	32; 5,3%	Инсульт/ТИА в прошлом	60; 9,9%
• митральный	9; 28,1%	Артериальная гипертония в прошлом	400; 65,7%
• аортальный	11; 34,4%	Сахарный диабет:	
• другой	12; 37,5%	• был в прошлом	90; 15,2%
Имплантированный постоянный ЭКС	13; 2,1%	• впервые выявлен	105; 17,7%
Варикозная болезнь вен в прошлом	191; 31,4%	<i>Если "БЫЛ", то лечение:</i>	
Тромбоцитопения/тромбофилия	27; 4,4%	• пероральными препаратами	58; 64,4%
Известный рак в прошлом, из них:	104; 17,1%	• инсулином	16; 17,8%
• выявлен <6 мес. назад	32; 30,8%	Гемотрансфузия в последние 12 мес.	18; 3,0%
• выявлен от 6 мес. до 1 года назад	27; 26,0%	Установка центрального венозного катетера в прошлом	47; 7,7%
• выявлен >1 года назад	45; 43,2%	Приём гормональных препаратов в последние 12 мес.	19; 3,1%
<i>Если "ДА", то локализация рака (в зависимости от риска ТГВ):</i>		Известная ХОБЛ в прошлом	54; 8,9%
• очень высокий риск	10; 9,6%	Известная хроническая болезнь почек	55; 9,0%
		Известное ВИЧ-инфицирование	2; 0,3%

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДЭП — дисциркуляторная энцефалопатия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, ЭКС — электрокардиостимулятор.

начала симптомов, приблизительное время от начала симптомов до подозрения/подтверждения ТЭЛА составило <1 нед. у 26,0%, а 1 нед. и более — у 74,0%.

Время, прошедшее от начала симптомов до подтверждения ТЭЛА, было известно у 448 (73,6%) пациентов. Медиана этого времени составила 4 дня (1-3 квартили 1-8 дней). Длительность времени от начала симптомов до подтверждения ТЭЛА в срок до 1 сут. была выявлена у 140 (31,3%) пациентов. Наиболее частым симптомом заболевания у включённых пациентов была одышка/нехватка воздуха — у 540 (88,7%)

пациентов. На боль/дискомфорт в грудной клетке жаловались 178 (29,8%) пациентов. Синкопальное/пресинкопальное состояние или головокружение в качестве одного из симптомов отмечалось у 179 (30,0%) пациентов. У 56 (9,4%) человек были выявлены симптомы, связанные с болью в нижней конечности или их асимметрией. Кашель в качестве одного из симптомов ТЭЛА отмечался у 103 (17,3%), а кровохарканье — у 51 (8,5%) пациента. Бессимптомное течение болезни было зарегистрировано у 22 (3,7%) пациентов.

Таблица 2

Основные клинические характеристики включённых пациентов

Показатель	Значения
Систолическое АД; мм рт.ст. (среднее±ст.откл.)	124,6±24,9 (минимум-максимум 50-250)
Доля пациентов с систолическим АД <90 мм рт.ст.; n (%)	30 (4,9%)
Диастолическое АД; мм рт.ст. (среднее±ст.откл.)	76,6±14,7 (минимум-максимум 0-140)
Частота сердечных сокращений; уд./мин (среднее±ст.откл.)	94,8±19,5 (минимум-максимум 52-180)
Частота дыхания в мин (среднее±ст.откл.)	21,2±4,6 (минимум-максимум 11-49)
Насыщение крови кислородом в % (среднее±ст.откл.)	92,3±5,9% (минимум-максимум 59-100)
Цианоз; n (%):	
– акроцианоз	152 (26,1%)
– массивный цианоз	24 (4,1%)
Увеличение шейных вен; n (%)	36 (5,9%)
Влажные хрипы в лёгких; n (%)	105 (17,2%)
Ассиметрия ног; n (%)	217 (35,6%)
Отёки ног; n (%)	223 (36,6%)
Показатели первой ЭКГ	
Основной ритм; n (%):	
– синусовый	576 (94,6%)
– фибрилляция/трепетание предсердий	10 (1,6%)
– ритм кардиостимулятора	6 (1,0%)
– узловой	4 (0,7%)
– асистолия	9 (1,5%)
– другой	4 (0,7%)
Блокада ножки пучка Гиса; n (%):	
– левая	31 (5,1%)
– правая	78 (12,8%)
SI-QIII	152 (25,0%)
Смещения сегмента ST; n (%):	
– элевация	35 (5,7%)
– депрессия	47 (7,7%)
Отрицательные зубцы T; n (%)	239 (39,2%)
Лабораторные показатели; медиана (1-3-й квартили)	
Гемоглобин; г/л	133,0 (117,0-148,0)
Гематокрит; %	40,5 (36,2-45,0)
Лейкоциты; тыс./мкл	9,1 (7,2-11,8)
Тромбоциты; тыс./мкл	212,0 (164,0-264,0)
Креатинин; мкмоль/л	99,0 (83,0-120,0)
Глюкоза; ммоль/л	6,3 (5,4-7,9)
D-димер; нг/мл	5000 (2500-6000)

Сокращения: АД — артериальное давление, ст.откл. — стандартное отклонения, ЭКГ — электрокардиограмма.

Среди всех включённых пациентов 381 человек (62,6%) был госпитализирован с подозрением на ТЭЛА, остальные (37,4%) были либо госпитализированы с подозрением на другое заболевание, либо у них ТЭЛА развилась в стационаре при проведении лечения от другого заболевания.

Основные клинические характеристики, полученные при поступлении, представлены в таблице 2.

Диагностика ТЭЛА. Эхокардиография, в связи с подозрением на ТЭЛА, была выполнена у 545 (89,5%) пациентов. Фракция выброса левого желудочка была оценена у 495 человек. Медиана её значения соста-

вила 58% (52-63); у 37 (7,5%) пациентов фракция выброса левого желудочка была <40%. Медианы размера правого желудочка и правого предсердия составили, соответственно, 32 (28-37) мм и 47 (41-53) мм. Медиана значения систолического давления в лёгочной артерии составила 50 (39-65) мм рт.ст. У 22 пациентов (4,0%) был обнаружен тромб в правых отделах сердца; у 82 (15,0%) выявлено нарушение сократимости правого желудочка. Значение TAPSE (систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца) было оценено у 47 (8,6%) пациентов. Медиана этого показателя составила 1,6 (1,4-2,0) см.

Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей была выполнена у 523 пациентов (85,9%). Признаки венозного тромбоза по данным ультразвуковой доплерографии обнаружены у 302 (57,8%) пациентов. Частота различной локализации венозных тромбозов представлена в таблице 3.

Компьютерная томография лёгочной артерии для подтверждения ТЭЛА проведена 89,2% пациентов (543 пациента), сцинтиграфия лёгких и ангиография лёгочной артерии — по 0,8% (по 5 пациентов). Итого, визуализирующие технологии были использованы у 90,6% пациентов, а признаки, подтверждающие ТЭЛА, были обнаружены у 493 пациентов (92,7%).

Таблица 3

Частота выявления тромбоза в венах различной госпитализации

	Тромбоз	Окклюзия	Флотация
Суральные вены	136 (26,0%)	89 (17,0%)	2 (0,4%)
Коммуникантные вены	13 (2,5%)	9 (1,7%)	1 (0,2%)
Подколенная вена	245 (46,8%)	161 (30,8%)	11 (2,1%)
Большая подкожная вена	53 (10,1%)	28 (5,4%)	2 (0,4%)
Бедренная вена	208 (39,8%)	133 (25,4%)	33 (6,3%)
Подвздошная вена	55 (10,5%)	31 (5,9%)	7 (1,3%)
Нижняя полая вена	6 (1,1%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Печёночная вена	1 (0,2%)	-	-
Почечная вена	1 (0,2%)	-	-
Плечевая вена	3 (0,6%)	-	-
Подключичная вена	2 (0,4%)	-	-
Ярёмная вена	3 (0,6%)	-	-

Примечание: данные представлены в виде N (%).

Лечение ТЭЛА. Тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась 152 пациентам с ТЭЛА (25,0%). Среди тех, у кого были указаны показания к проведению ТЛТ (n=119), только у 50 (42,0%) такими явились низкое артериальное давление или шок. У остальных пациентов известными показаниями к ТЛТ стали выраженная одышка/дыхательная недостаточность — у 19 (16,0%), массивный венозный тромбоз — у 7 (5,9%), признаки массивной/субмассивной ТЭЛА — у 10 (8,4%), признаки высокого/умеренного риска — у 12 (10,1%) пациентов. Медиана времени от диагностики ТЭЛА до начала ТЛТ составила 120 (60–225) мин. У 93 пациентов (61,6%) препаратом, который использовался в качестве фибринолитика, была альтеплаза, а у 53 (35,1%) — стрептокиназа. Ещё у 6 пациентов (3,3%) для ТЛТ использовались тенекеплаза, урокиназа или другой препарат. Медиана длительности введения фибринолитика составляла 2,0 (2,0–14,0) ч (минимум-максимум — 0,3–35,0 ч).

Антикоагулянтная терапия за время стационарного лечения была назначена 560 пациентам (92,0%). Парентеральные антикоагулянты вводились 474 (77,8%), а оральные антикоагулянты (ОАК) получали 457 (75,0%) пациентов. Частота использования различных антикоагулянтов в стационаре представлена на рисунке 1. Надо отметить, что нефракционированный гепарин (НФГ) в виде внутривенного болюса с последующей инфузией вводился 199 пациентам (73,7%), а в остальных случаях (26,3%) — подкожно или только внутривенным болюсом. При этом целевой уровень активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) во время использования НФГ был достигнут в 42,7% случаев.

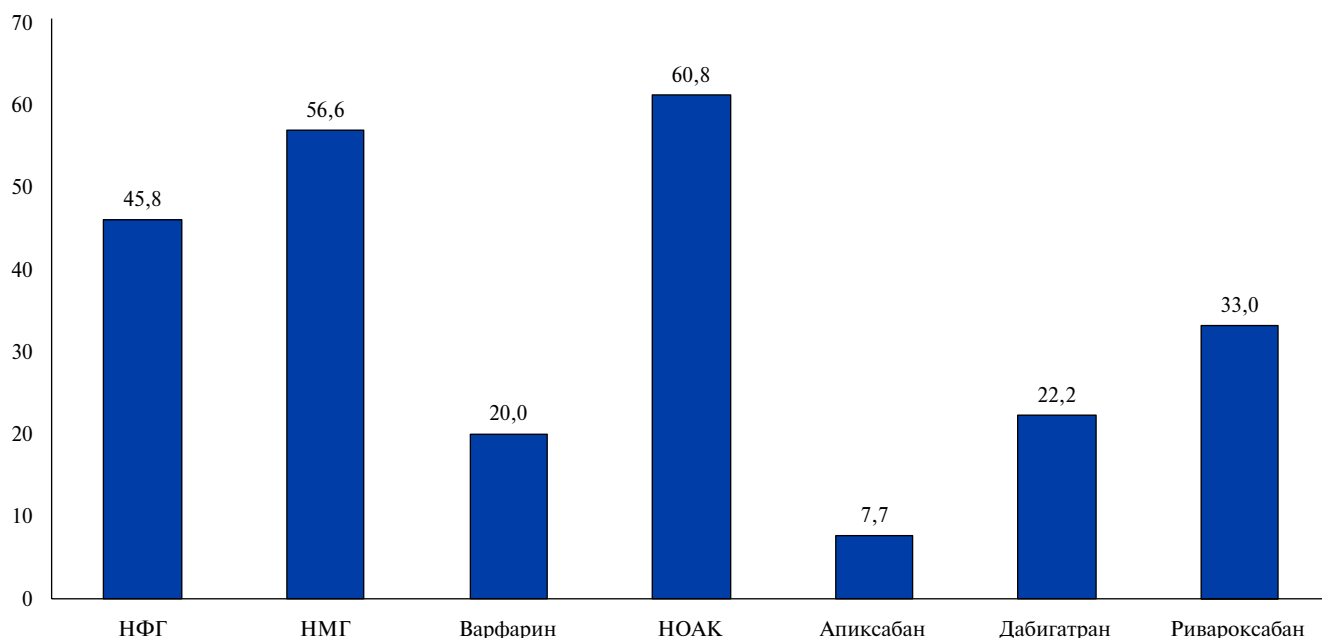


Рис. 1. Частота назначения разных антикоагулянтов во время стационарного лечения.

Сокращения: НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамин К ассоциированный оральный антикоагулянт, НФГ — нефракционированный гепарин.

Среди низкомолекулярных гепаринов (НМГ) наиболее часто применялся эноксапарин — 88,9% случаев. Фондапаринукс, надропарин и далтепарин применялись в 5,5%, 4,4% и 1,2%, соответственно. Только у 92 пациентов, получавших НМГ (32,2%), таковые использовались в дозах, правильно скорректированных по массе тела, а у 194 (67,8%) их доза была либо выше, либо ниже необходимой.

ОАК для лечения ТЭЛА в стационаре получили 447 пациентов (73,4%). Частота использования разных ОАК представлена на рисунке 1. Среди пациентов, получавших варфарин, целевое международное нормализованное отношение в стационаре было достигнуто у 59 (48,4%) человек. При выписке из стационара любой антикоагулянт получали 414 пациентов (75,4% от всех выписанных).

Процедура тромбэктомии была выполнена у 8 пациентов (1,3%). Стольким же пациентам была выполнена установка кава-фильтра в связи с ТЭЛА. Из них 5 пациентам был имплантирован временный фильтр, а трём — постоянный. Невозможность использовать антикоагулянты стала показанием к установке кава-фильтра у 3 пациентов, а ещё у 4 таким показанием был большой размер венозного тромба или его флотация.

Медикаментозную терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатором и петлевым диуретиком в стационаре получали 47,6%, 59,1% и 28,6% пациентов, соответственно. Прессорные препараты были назначены 70 пациентам (11,5%), из которых 22 (31,4%) получили допамин, 7 (10,0%) — добутамин, 16 (22,9%) — норадреналин, а 13 пациентов (18,6%) лечились несколькими прессорными препаратами. Объединённая группа с систолическим артериальным давлением <90 мм рт.ст. и тех, кто получил прессорный препарат, составила 78 пациентов (12,8%). За время стационарного лечения 309 пациентов (50,9%) получали кислород, а 45 (7,4%) потребовалась искусственная вентиляция лёгких.

Исходы госпитализации. Медиана длительности пребывания в стационаре составила 11 (7-15) дней. За время госпитализации умерло 60 пациентов (9,9%). Патологоанатомическое исследование проводилось у 48 (80,0% от всех умерших) пациентов и у всех подтвердило наличие ТЭЛА.

Течение болезни осложнилось развитием острой сердечной недостаточности у 45 (7,4%), а шоком — у 16 (2,3%) пациентов. Пневмония была диагностирована у 105 (17,2%) пациентов. У 25 (4,1%) человек во время госпитализации случилось кровотечение. Тяжёлое кровотечение (3-5 тип по классификации BARC) было у 6 пациентов (1,0% от всех включённых и 24,0% от всех случаев кровотечения).

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе анализа данных российского регистра ТЭЛА СИРЕНА, с одной сто-

роны, являются уникальными, т.к. ранее не было информации о “портрете” пациента с ТЭЛА, исходах и лечении данного патологического состояния одновременно в нескольких российских регионах. С другой стороны, авторы понимают некоторую ограниченность представленных данных и сложность их интерпретации в связи с разнородностью проявления ТЭЛА и отсутствием единых подходов к организации оказания помощи этой категории пациентов.

Прежде всего, обращает внимание гетерогенность первых симптомов ТЭЛА, что является одной из причин сложности диагностики данной патологии. Причём по частоте встречаемости ключевых симптомов результаты регистра СИРЕНА во многом совпали с данными регистра 20-летней давности ICOPER. В частности, в регистрах СИРЕНА и ICOPER пациенты в качестве дебюта заболевания отмечали одышку в 89% и 80%, синкопальное/пресинкопальное состояние в 30% и 20%, кашель в 17% и 20%, боль в нижней конечности или их асимметрия в 9% и 15%, кровохарканье в 9% и 10% случаев, соответственно. Многоликость первых симптомов ТЭЛА продемонстрирована и в американском регистре 2011г, где наиболее частыми симптомами были одышка (72%), боль в груди (39%) и отек конечностей, свидетельствующий о ТГВ (24%), и лишь у 5% пациентов заболевание дебютировало с синкопальных состояний [4]. В этом же исследовании показано, что среди 2250 пациентов, скринированных в исследование, диагноз ТЭЛА подтвердился у 83,5% пациентов посредством визуализации тромбов в ветвях легочной артерии. В представленном нами исследовании визуализация тромбов была проведена у 90,6% пациентов, а признаки, подтверждающие ТЭЛА, были обнаружены у 92,7% включённых больных, что свидетельствует об эффективности используемых в российских клиниках алгоритмов диагностики.

Ранняя диагностика ТЭЛА (до суток) наиболее вероятна при наличии классической клинической картины в виде выраженной одышки, болевого синдрома и артериальной гипотензии. Однако в моносимптомных случаях причину одышки удастся правильно установить в течение 7-10 дней. В представленном исследовании лишь у трети пациентов диагноз ТЭЛА был определен в течение суток от начала симптомов, у подавляющего числа больных на постановку правильного диагноза потребовалось от 2 до 8 дней. В доступных публикациях сроки постановки диагноза также варьируются от суток до 2 нед. в зависимости от тяжести заболевания, сопутствующей патологии и диагностических возможностей клиники [7, 8].

Среди известных факторов, предрасполагающих к развитию ТЭЛА, в регистре СИРЕНА наиболее часто встречались варикозная болезнь вен нижних конечностей (31,4%), артериальная гипертензия (65,7%) известная хроническая сердечная недоста-

точность (ХСН) (23,3%), ТГВ в прошлом (19,4%), известный рак (17,1%), хирургическая операция за последние 12 мес. (15,6%), иммобилизация за последние 12 мес. (12,6%), перенесённый инсульт/транзиторная ишемическая атака (9,9%). Проводя сравнительный анализ с результатами регистрового исследования EMPEROR (2011) можно отметить, что российские пациенты имеют сопоставимую частоту факторов риска [4]. Так, среди пациентов данного регистра артериальная гипертензия встречалась у 45,6% пациентов, ТГВ — у 11,9%, злокачественные новообразования — у 22,3%, недавняя госпитализация — у 23,8% и оперативное лечение — у 14,4%. Обращает на себя внимание, что значительно меньшее количество пациентов среди пациентов США имело клинические признаки ХСН (7,5%) и перенесенный инсульт (2,8%). Данный факт может быть обусловлен большим возрастом пациентов с ТЭЛА российской популяции (63 vs 56,5 лет), а также меньшей приверженностью к лечению основной сердечно-сосудистой патологии.

Следует отметить, что в российских клиниках >85% пациентов проведены ультразвуковые методы исследования сердца и вен нижних конечностей, а также визуализация тромбов в ветвях легочной артерии, что демонстрирует высокое качество подходов к диагностике ТЭЛА с позиции современных рекомендаций.

Характеризуя данные о лечении пациентов с ТЭЛА, следует прежде всего обратить внимание на очень высокую частоту ТЛТ при относительно небольшой доле пациентов с предположительно высоким риском. Огорчительным можно считать то, что у большинства пациентов ТЛТ выполняется по показаниям, отличным от тех, что указаны в клинических руководствах. Данный факт требует тщательного анализа подходов к стратификации риска пациентов с ТЭЛА с целью выбора наиболее приемлемой тактики лечения с позиции современных рекомендаций и учета риск/польза для пациента [9]. В представленном регистре не указывался расчетный индекс PESI, который объективно стратифицирует пациента в группу риска и определяет необходимость реперфузионной терапии, при этом ТЛТ получили 25% пациентов, в то время как, по данным одноцентрового исследования Ботовой С. Н. и др. (2016), показания к реперфузионной терапии имеют 40% больных ТЭЛА [5]. В последующих публикациях мы приведем более подробный анализ, позволяющий оценить эффективность используемых подходов к определению показаний/противопоказаний к ТЛТ в российских стационарах.

Антикоагулянтное лечение было назначено подавляющему большинству пациентов в регистре СИРЕНА, но некоторые его особенности вызывают тревогу. Так, у 1/4 пациентов, получавших НФГ, он использовался не в рекомендованном режиме, а у большего

числа пациентов на фоне лечения НФГ не было достигнуто целевого удлинения АЧТВ. Использование НМГ также вызывает много вопросов, т.к. у >2/3 пациентов, получавших НМГ, дозирование его было неправильным, некорректированным по массе тела.

Госпитальная летальность у пациентов в регистре СИРЕНА составила 10%, что может казаться несколько выше, чем можно найти в литературных данных — ~7% [10].

В целом следует отметить, что данные, полученные в ходе проведения регистра ТЭЛА СИРЕНА, представляют несомненный интерес и дают представление об основных тенденциях и особенностях диагностики и лечения ТЭЛА в российских стационарах. При этом полученные результаты требуют дальнейшей детальной оценки и дополнительного анализа, что будет представлено в последующих публикациях.

Ограничения исследования. Важными ограничениями регистра СИРЕНА является участие небольшого количества стационаров, что не позволяет в полной мере утверждать о репрезентативности анализируемых данных для России в целом. Кроме того, отсутствие чётких критериев диагностики ТЭЛА, в качестве критериев включения в регистр, могло повлиять на полученные результаты, хотя точность диагностики и не была первичной целью исследования.

Заключение

В ходе проведения российского регистра ТЭЛА СИРЕНА были выявлены следующие особенности:

1. Наиболее часто с развитием ТЭЛА были связаны такие факторы, как варикозная болезнь вен нижних конечностей, ХСН, ТГВ, рак, инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, а также хирургическая операция и иммобилизация за последние 12 мес.

2. Симптоматика ТЭЛА у включённых пациентов принципиально не отличалась от описываемых в других исследованиях.

3. В лечении пациентов с ТЭЛА обращает на себя внимание избыточно частое применение фибринолиза, неполноценное лечение антикоагулянтами (редкое достижение целевого АЧТВ при использовании НФГ, несбалансированное по массе тела применение НМГ).

Участники Регистра: Биробиджан. Жукова Н. Ю., Казань. Маянская С. Д., Гильманов А. А., Ахундов Р. Н., Сафина Э. И., Руднева Т. В., Салахутдинова Л. М., Ризатдинова Ф. Н., Кемерово. Барбараш О. Л., Херасков В. Ю., Шмидт Е. А., Клименкова А. В., Неешпапа А. Г., Майкоп. Хатхоху М. Г., Москва. Мерай И. А., Бабаева Л. А., Тетерина М. А., Романенко К. В., Арютина О. В., Бернс С. А., Эрлих А. Д., Игнатенко О. В., Каллагов Д. З., Кузуб А. А., Клименко А. С., Стрельни-

кова Ю. С., Веселов Г. А., Пичугина Т. Д., Куренков Д. А., Кулаков В. Ф., Пиксина Г. Ф., Андреев Д. А., Батурина О. А., Чашкина М. И., **Нижний Новгород**. Ботова С. Н., Починка И. Г., Юркова К. Н., Королёва Л. Ю., Ковалёва Г. В., Злобина Д. С., **Пермь**. Лапин О. М., Сыромятникова Л. И., Духанина Е. А., Панькова Е. В., Шкуратова Е. Н., Жуйкова Т. А., Качина И. И., Алиева Э. Х., **Рязань**. Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В., **Самара**. Дупляков Д. В., Антимоновна М. А., Мулловова И. С., Черепанова Н. А., Лёксина А. А., **Санкт-Петербург**. Черкашин М. А., Рыков И. В., Наперов Е. В., **Сочи**.

Зыков М. В., Бедикян А. Х., Круберг Л. К., Селиванова Н. Б., Мартиросян Е. Ф., **Тверь**. Алексеев Д. В., Разыграев Р. А., Голубева М. А., Полева И. В., **Томск**. Рябов В. В., Васильцева О. Я., Сыркина А. Г., Лебедева М. В., **Улан-Удэ**. Донирова О. С., Дониров Б. А., Булутова Н. О., **Ульяновск**. Мензоров М. В., Касалинская В. В.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;8(3):370-2. doi:10.1161/ATVBAHA.108.162545.
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9):1386-9. doi:10.1016/s0140-6736(98)07534-5.
4. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-6. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071.
5. Botova SN, Pochinka IG, Dvornikova MI, et al. Clinical attributes of pulmonary embolism according to the hospital register. *Cardiology N. O.T.* 2016;3:95-99. (In Russ.) Ботова С. Н., Починка И. Г., Дворникова М. И. и др. Клиническая характеристика тромбозов лёгочной артерии по данным госпитального регистра. *Кардиология* Н.М.О. 2016;3:95-99.
6. Duplyakov DV, Pavlova TV, Mullova TV, et al. Clinical presentation and patient management differences in confirmed and non-confirmed pulmonary embolism. *Russ J Cardiol*. 2015;(3):18-24. (In Russ.) Дупляков Д. В., Павлова Т. В., Мулловова И. С. и др. Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбозом лёгочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(3):18-24. doi:10.15829/1560-4071-2015-3-18-24.
7. Kuznetsov AV, Boyarinov GA. Early diagnosis of pulmonary artery thromboembolism (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(4):330-6. (In Russ.) Кузнецов А. В., Бояринов Г. А. Ранняя диагностика тромбозов лёгочной артерии (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016;8(4):330-6.
8. Berns SA, Schmidt EA, Nagirniyak OA. Management of patients with pulmonary embolism in the cardiac hospital from position of modern European Society Of Cardiology Guidelines. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:90-6. (In Russ.) Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А. Ведение пациентов с тромбозом лёгочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:90-6. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-90-96.
9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
10. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.